



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

巨噬细胞极化参与肾间质纤维化的机制研究进展

高可利 杨静 朱永俊

海南医学院第一附属医院,海口 570102

通信作者:朱永俊,Email: 418207195@qq.com

【摘要】 肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是各种慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的常见病理过程。巨噬细胞是异质性细胞,可以促进肾间质纤维化的发生、发展,是终末期肾脏疾病的主要驱动因素。虽然其在肾脏炎症和纤维化中的致病作用被普遍认可,但在组织重塑和修复以及免疫调节中也具有关键作用。在微环境等各种因素的刺激下,巨噬细胞可向各种表型(主要是 M1 和 M2)极化,从而发挥促炎和抗炎作用。近年有研究表明,可以通过其这两种表型来调节炎症和促进 CKD 的组织修复,作为 RIF 潜在的治疗靶点。因此,研究巨噬细胞不同表型在肾损伤和修复过程中的作用,对 RIF 分子机制的阐明及治疗方面尤为重要,进而巨噬细胞在肾间质纤维化各个方面的确切作用也是目前需要面临的一个重大挑战。

【关键词】 慢性肾脏病;肾间质纤维化;巨噬细胞;极化

基金项目:国家自然科学基金(82260151)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.11.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.11.013)

Research advances on the mechanism of macrophage polarization in renal interstitial fibrosis

Gao Ke-li, Yang Jing, Zhu Yong-jun

First Affiliated Hospital, Hainan Medical University, Haikou 570102, China

Corresponding author: Zhu Yong-jun, Email: 418207195@qq.com

【Abstract】 Renal interstitial fibrosis (RIF) is a common pathological process for many chronic kidney diseases (CKD). As heterogeneous cells capable of promoting the occurrence and development of RIF, macrophages are the major driving factors of end-stage renal disease (ESRD). Although its pathogenic role in renal inflammation and fibrosis is widely recognized, it also plays some key role in tissue remodeling, repairing and immune regulation. Under the stimulation of microenvironment, macrophages may polarize into various phenotypes (mainly M1 & M2), thus exerting pro-inflammatory and anti-inflammatory effects. Recent studies have confirmed that these two phenotypes may regulate inflammation and promote tissue repair in chronic kidney diseases, acting as potential therapeutic targets of RIF. Therefore understanding the role of different macrophage phenotypes during renal injury and repair is vital for elucidating molecular mechanism and a proper treatment of RIF. Furthermore, the exact role of macrophages in various aspects of RIF should be further explored.

【Key words】 Chronic kidney diseases; Renal interstitial fibrosis; Macrophages; Polarization

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82260151)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.11.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.11.013)

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是目前全球主要的健康负担之一,其主要以炎症、损伤和肾间质纤维化为特征。而肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF),是各种 CKD 的主要标志和共同途径,也是肾功能不全比较可靠的预后指标。巨噬细胞是异质性细胞,在调节体内平衡、肾损伤、修复和 RIF 方面扮演着重要角色,但巨噬细胞

受肾脏微环境和肾脏疾病不同阶段变化的影响可以有多种表型,从而导致其在 RIF 方面发挥着不同的作用。在这篇综述中,我们着重深入探讨了巨噬细胞参与 RIF 的最新研究进展,重点关注了巨噬细胞尤其是 M2 型巨噬细胞在抗纤维化方面的潜在治疗靶点,这些可能会给 RIF 患者带来希望。

一、巨噬细胞概述

巨噬细胞是由外周血循环单核细胞分化而来,起源于骨髓中的造血干细胞^[1],也被称之为先天免疫细胞,是单核吞噬细胞系统的重要组成部分,在防御感染、肾损伤和修复中都发挥着重要作用^[2]。当肾脏受损时,来自骨髓细胞的巨噬细胞可以分化为 α -平滑肌肌动蛋白肌成纤维细胞,称为巨噬细胞-肌成纤维细胞转化^[3],而且巨噬细胞-肌成纤维细胞转化过程是导致 RIF 的重要途径^[4]。巨噬细胞适应环境的可塑性很强,而且在损伤、修复中的作用是表型依赖性的,如在急性肾损伤中,一旦损伤刺激减弱,巨噬细胞可能表现为更具修复性的表型来抑制免疫反应及促进肾组织的修复;然而在慢性肾病中,促炎单核细胞的持续激活和修复性巨噬细胞的持续存在就会导致肾小球硬化和 RIF^[5]。因此,巨噬细胞大致可分为两类:经典活化的巨噬细胞(CAM 或 M1)和交替活化的巨噬细胞(AAM 或 M2)^[6]。

巨噬细胞的一个重要产物是 CC 趋化因子配体 2,又称单核细胞趋化蛋白 1,即(CCL2/MCP-1),可以促进 Ly6C^{high} 促炎单核细胞的 CC 趋化因子受体 2 在肾脏中的浸润,其信号传导在受损肾小管上皮细胞与浸润的免疫细胞和肌成纤维细胞之间起重要作用,并且可以促进炎症、肾小管损伤及 RIF 的发生,一些临床数据表明其可能是 RIF 和肾功能下降的生物学标志物^[7-8]。此外有研究发现,巨噬细胞总是存在于含有 α -平滑肌肌动蛋白阳性、产生基质的肌成纤维细胞的 RIF 部位,并且发现巨噬细胞浸润的程度与肾损伤和 RIF 的严重程度相关^[9],由此可见巨噬细胞和 RIF 之间有着非常密切的联系。

二、巨噬细胞极化及 RIF 的概述

巨噬细胞极化是指巨噬细胞产生特定表型并在每个特定组织中对微环境刺激做出功能反应的过程^[10],它是指巨噬细胞的激活状态。而且巨噬细胞极化是“流动的”而不是“固定的”,其会根据微环境的局部变化(如缺氧、营养失衡、氧化应激等)而从 M1 型快速变化到 M2 型,反之亦然,以维持体内平衡^[11]。此外,巨噬细胞的可塑性是由肿瘤微环境进行调节的,肿瘤微环境通过膜受体和信号通路传递到细胞核,导致巨噬细胞中的基因表达重编程,从而导致巨噬细胞出现不同的极化表型^[12]。其中参与传递环境变化微信号的主要受体是 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR),它是模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)家族的一部分,通过微环境中存在的损伤或病原体相关分子模式(DAMPs/PAMPs)连接 TLRs/PRRs,激活巨噬细胞中的转录程序,以建立适应微环境的功能表型^[13]。因此为了执行不同的功能,巨噬细胞会对它们接收到的不同信号做出不同的反应^[14],且 M1/M2 巨噬细胞的累积可致细胞外基质和促纤维化生长因子产生过多进一步促进 RIF 的发展^[15]。因此,巨噬细胞极化在肾纤维化中起着非常复杂的作用。我们课题组在最近的研究中发现随着 CKD 的进展 M1 型巨噬细胞逐渐极化为 M2 表型,尤其在 CKD2、3 期 M2 表型最多见,而且大部分都分布在肾间质周围。

RIF 通常由持续数月的免疫反应导致的慢性炎症引起^[16],炎症可以产生细胞因子和趋化因子等炎症介质,并导致炎症细胞的招募,比如单核细胞/巨噬细胞、内皮细胞、肥大细胞等,其中巨噬细胞因其具有高度异质性的特点在 RIF 发展过程中起着尤为重要的作用^[17]。有研究发现,持续的炎症反应会促使巨噬细胞和这些炎症细胞分泌促纤维化因子,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)、血小板衍生生长因子、结缔组织生长因子、Wnt 配体等,这些促纤维化因子会导致肌成纤维细胞的活化、增殖以及细胞外基质的产生和沉积^[18],从而促使 RIF 的发生。RIF 的发病机制非常复杂,其中主要涉及上皮间质转化和内皮间质转化^[19]。而且参与 RIF 的信号通路也较复杂,其中 TGF- β /Smad 信号通路是 RIF 的关键通路,因为它不仅调节细胞外基质的产生和降解,还介导上皮间质转化^[20]。此外 RIF 还涉及 Notch、炎症转录因子核因子- κ B、丝裂原活化蛋白激酶、Wnt、Hedgehog、磷脂酰肌醇-3 激酶/信号转导和转录激活因子、RHO/Rho 螺旋激酶等多种信号通路^[21]。

三、巨噬细胞极化参与 RIF 的机制

(一)M1 型巨噬细胞极化与 RIF

M1 型巨噬细胞是 RIF 发生机制中的活跃参与者,是 CKD 慢性炎症的特征,由脂多糖和 IFN- γ 诱导并分泌促炎细胞因子,如 TNF- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、诱导型一氧化氮合酶等促进 Th1 型炎症反应并清除细菌或肿瘤细胞^[22-23],通常高表达 CD80、CD86、主要组织相容性复合物类和 IL-1 受体^[24]。在肾损伤早期最先被检测到的是中性粒细胞,其到达肾实质后,会促使受损组织释放 DAMPs 和 PAMPs,并导致 TLR 和 Nod 样受体的激活^[22],从而进一步导致巨噬细胞分化为 M1 表型,M1 型巨噬细胞产生的细胞因子,如 TNF- α 和活性氧,可能会导致内皮功能障碍和正常肾细胞的死亡,如果不加以控制,持续的 M1 浸润和炎症会导致肾功能下降并最终导致 RIF^[23]。

(二)M2 型巨噬细胞极化与 RIF

1. M2 型巨噬细胞在肾组织损伤、修复中的作用 M2 型巨噬细胞由细胞因子如 IL-4、IL-13 通过激活信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT) 6 诱导,其分泌 IL-10、精氨酸酶 1 (arginase 1,Arg-1)和转化生长因子(transforming growth factor- β ,TGF- β)^[22,25],促进成纤维细胞的生长,具有调节 Th2 型炎症反应的作用,通常高表达 CD163、CD206、Arg-1^[26]。已有研究证实位于活动性纤维化区域的肾小球 CD163+ M2 型巨噬细胞数量与肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化和系膜基质扩张程度有关,CD206+ M2 型巨噬细胞与炎症、肾小管损伤和纤维化进展高度相关^[26]。在急性或非持续性肾损伤如急性肾小管坏死中,M2 型巨噬细胞主要具有抗炎作用,促进上皮愈合和肾小管的快速再生^[27]。但持续的肾损伤和慢性炎症会导致组织修复失败、线粒体功能障碍和肾小管凋亡,进一步促进促炎型 M1 型巨噬细胞转换为抗炎型

M2 表型。而且 M2 型巨噬细胞不但可以通过 M1 表型转换而来,还可以直接从浸润的单核细胞中产生^[28]。其中 M1 表型到 M2 表型的转变是通过产生细胞因子、趋化因子、生长因子,如 TGF- β 1 和血小板衍生生长因子来实现的,这些交替激活的 M2 型巨噬细胞通过调节基质金属蛋白酶及其组织抑制剂的平衡来修饰细胞外基质,导致巨噬细胞出现促纤维化表型,进一步促进了 RIF 的发生,而且 M1 到 M2 的表型转换可能随着疾病的整个进展而发生^[25]。

2. M2 型巨噬细胞极化抗纤维化的分子机制 M2 型巨噬细胞极化抗纤维化的分子机制主要涉及 TGF- β 1、Wnt/ β -catenin、STAT6、STING/TBK1 等信号通路的参与。比如,近年来有许多研究发现 M2 型巨噬细胞极化是通过分泌 TGF- β 1 促进 RIF 的,但是除了 TGF- β 1, M2 型巨噬细胞极化也受到 Wnt/ β -catenin 通路的严格调节,Wnt/ β -catenin 信号通路的瞬时激活可在急性肾损伤期间诱导修复和再生,但持续的 Wnt/ β -catenin 激活会促进 RIF,其中 Wnt3a 还可以在 Wnt/ β -catenin 信号激活后促进由 IL-4 或 TGF- β 1 诱导的 M2 型巨噬细胞极化,进而加速巨噬细胞增殖和积累,进而导致 RIF^[29-30]。STAT6 是 STAT 家族的一员,是 M2 型巨噬细胞极化中最经典的转录因子,当其受到 IL-4 或 IL-13 之间的相互作用刺激而被磷酸化,磷酸化的 STAT6 易位到细胞核与核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和 Kruppel 样因子 4(krüppel-like factor 4, KLF4) 相互协调,最终导致 M1 型巨噬细胞极化为 M2 表型,进一步导致 RIF^[31]。近期有研究证实 STING/TBK1(STING 是一种内质网二聚体衔接蛋白, TBK1 即 TANK 结合激酶 1) 信号通路可以通过调节骨髓成纤维细胞活化、M2 型巨噬细胞向肌成纤维细胞转变促进 RIF^[32]。

(三) 巨噬细胞代谢重编程对 RIF 的影响

巨噬细胞具有与其功能状态相关的独特的代谢特征,这被称之为代谢重编程^[33]。近年来,代谢重编程方面的很多研究表明巨噬细胞的特定代谢途径与其极化表型和功能密切相关^[34],比如 M1 巨噬细胞通过表达诱导型一氧化氮合酶从精氨酸产生 NO,并表现出糖酵解代谢、磷酸戊糖途径、脂肪酸合成增强和三羧酸循环、线粒体氧化磷酸化受损;相比之下, M2 巨噬细胞通过 Arg-1 代谢精氨酸,其特征是线粒体氧化磷酸化、脂肪酸合成和谷氨酰胺代谢增强,磷酸戊糖途径降低^[33]。此外有研究发现,肾成纤维细胞从氧化磷酸化到有氧糖酵解的代谢转换(Warburg 效应)是肾纤维化过程中成纤维细胞活化的主要特征,而且抑制肾成纤维细胞有氧糖酵解可以显著减少肾纤维化^[35]。而且有研究发现,在受到 IL-4 刺激的巨噬细胞早期激活过程中,丙酮酸脱氢酶抑制通过减弱 TNF- α 和 IL-6 的表达和增强线粒体呼吸来减少脂多糖诱导的 M1 巨噬细胞的激活、极化,从而进一步促进了肾脏纤维化的发生、发展^[36-37]。此外,巨噬细胞代谢重编程需要通过表观遗传程序和转录调节来严格调控基因表达,最近的一些国内外研究已经证实了代谢转移、表观遗传修饰和特定转录程序的激活是巨噬

细胞重编程和表型极化的关键^[38]。因此我们可以发现,巨噬细胞代谢重编程在 RIF 过程中发挥了重要的作用。

四、巨噬细胞逐步成为近年来抗纤维化治疗的靶点

(一) 巨噬细胞通过细胞因子成为治疗肾纤维化的新靶点

Th2 细胞因子(IL-4 和 IL-13)被认为是纤维化的前细胞因子,可以增强骨髓来源的单核细胞中 I 型胶原、纤维连接蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白的表达^[39]。而 STAT6 信号通路主要由 IL-4 和 IL-13 激活,并与肾纤维化的发病机制密切相关,有研究发现 JAK3/STAT6 通路在阻塞性肾病中骨髓源性成纤维细胞的激活和肾纤维化的发展中起着至关重要的作用^[40]。此外,还有研究证明,敲除 IL-4R α (IL-4、IL-13 的信号传导复合体)可抑制 STAT6 激活、骨髓成纤维细胞积聚并转化为肌成纤维细胞、M2 巨噬细胞极化以及肾纤维化的进展^[41]。近期还有研究发现遗传性 IL-18 缺失在 AKI 向纤维化发展过程中对肾脏的保护作用可能是通过减少肾修复过程中 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞的转换而介导的,很有可能成为 CKD 治疗的新靶点,但 IL-18 在 CKD 进展中的具体的作用机制目前被研究的甚少^[42]。因此,细胞因子、信号通路通过调控巨噬细胞极化有望成为治疗肾纤维化的一个新靶点。但是目前肾纤维化的发病机制非常复杂,我们对通过细胞因子、信号通路等途径改善 CKD 患者肾纤维化的具体机制了解甚少,需要更深一步对其治疗肾纤维化的机制进行研究和阐明。

(二) 通过干预 M1 巨噬细胞极化探索抗纤维化治疗的靶点

近期研究发现巨噬细胞中的 KLF4(是一种抑制炎症信号的锌指转录因子),其缺失可以增强 M1 型巨噬细胞的细胞因子和趋化因子 TNF- α 、CCL2/MCP-1 和 CCL5(CC 趋化因子受体 5) 的表达,导致更严重的肾小球和肾小管损伤以及 RIF,其中的实验数据更是表明了巨噬细胞中的 KLF4 可以通过减轻 TNF- α 依赖性损伤来改善 RIF^[43]。还有研究发现由单核细胞/巨噬细胞特异性表达的 IL-1 受体相关激酶-1 会影响 CKD 的进展,可进一步导致 RIF 的发生,其主要通过抑制 TLR 受体和 IL-1 受体信号传导、TNF- α 依赖性炎症和抑制 M1 型促炎巨噬细胞反应来诱导损伤修复及改善 RIF^[44]。

(三) 通过干预 M2 巨噬细胞极化探索抗纤维化治疗的靶点

羟氯喹作为 TLR-9 抑制剂可以抑制巨噬细胞的活化,尤其是 M2 型巨噬细胞的浸润,且降低了肾小管间质纤维化过程中炎症的严重程度^[45],因此羟氯喹可能会成为治疗肾小管间质纤维化理想的 TLR-9 抑制剂。结节性硬化症复合体(tuberous sclerosis complex, TSC)包含 TSC1、TSC2 和 TBC1D7, Hu 等^[46]发现巨噬细胞 TSC1 缺乏可能在早期缺血再灌注损伤后促进 M1 极化从而加重肾功能障碍,但在缺血再灌注修复过程中, TSC1 缺乏抑制了 M2 型巨噬细胞的极化,导致 RIF 减少,该发现为从 AKI 向 CKD 过渡期间

的肾损伤和 RIF 的靶向治疗提供了新的见解。曲古抑菌素 A 是组蛋白去乙酰化酶的抑制剂,近几年有研究发现其可以通过促进 M1 到 M2c 巨噬细胞的转变来减轻 RIF,还可以通过抑制 M2a 巨噬细胞中促炎和促纤维化分子的表达来抑制肾肌成纤维细胞的活化,进而来缓解 RIF^[47]。

(四) 中药及中成药在治疗肾纤维化方面的进展

近几年来有越来越多的研究发现中药和中成药在治疗 RIF 方面取得了很大的进展。研究发现灵芝酸抑制 RIF 是通过抑制 TGF- β /Smad 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路来实现的^[48],因此灵芝酸可以作为一种有前途的治疗药物为 CKD 患者提供一种有效的治疗方法。最近也有研究证实,肾康注射液能通过选择性降低 TGF- β 1 诱导的 HK-2 细胞中 T β R-II/T β R-I、T β R-I/Smad2 和 T β R-I/Smad3 的相互作用进而抑制 smad2/3 磷酸化,负调控 TGF- β 1/Smads 信号通路,进而延缓 RIF 的进展^[49],因此肾康注射液也有望成为治疗 RIF 的有效药物。

五、总结和展望

CKD 近年来逐步成为发病率和病死率水平高度相关的一种疾病,RIF 是 CKD 的标志,而巨噬细胞伴随着 RIF 的整个过程。巨噬细胞因其具有显著的异质性、可塑性,在不同的微环境中可以极化为两种不同的功能状态:M1 型巨噬细胞通过分泌一系列促炎因子促进正常组织的炎症和损伤,M2 型抗炎巨噬细胞有助于炎症消退和肾脏修复,但会导致 RIF,由此看来 M2 型巨噬细胞在调节 RIF 方面可能是一把双刃剑。而且目前 RIF 的具体机制尚不清楚,导致 RIF 至今仍缺乏有效的治疗策略。因此,我们开始关注和研究巨噬细胞在 RIF 进程中的作用,寻找有效的干预措施,这也是现阶段我们需要克服该疾病的重难点。加上我们对 M1/M2 型巨噬细胞在 CKD 进展中的作用仍然知之甚少,所以直接以巨噬细胞为抗纤维化治疗靶点仍然是目前难以实现的目标,但近几年在这方面的研究也取得了一定的进展,有望为 CKD 患者带来新的希望。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Li JH, Jiang XQ, Li HJ, et al. Tailoring materials for modulation of macrophage fate[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(12): 2004172. DOI: 10.1002/adma.202004172.
- [2] Gauthier T, Chen WJ. Modulation of macrophage immunometabolism: a new approach to fight infections[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 780839. DOI: 10.3389/fimmu.2022.780839.
- [3] Srivastava SP, Hedayat AF, Kanasaki K, et al. microRNA crosstalk influences epithelial-to-mesenchymal, endothelial-to-mesenchymal, and macrophage-to-mesenchymal transitions in the kidney[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 904. DOI: 10.3389/fphar.2019.00904.
- [4] Tang PMK, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(3): 144-158. DOI: 10.1038/s41581-019-0110-2.
- [5] Bell RMB, Conway BR. Macrophages in the kidney in health, injury and repair[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2022, 367: 101-147. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2022.01.005.
- [6] Kolliniati O, Ieronymaki E, Vergadi E, et al. Metabolic regulation of macrophage activation[J]. *J Innate Immun*, 2022, 14(1): 51-68. DOI: 10.1159/000516780.
- [7] Cantero-Navarro E, Rayego-Mateos S, Orejudo M, et al. Role of macrophages and related cytokines in kidney disease[J]. *Front Med*, 2021, 8: 688060. DOI: 10.3389/fmed.2021.688060.
- [8] Xu LY, Sharkey D, Cantley LG. Tubular GM-CSF promotes late MCP-1/CCR2-mediated fibrosis and inflammation after ischemia/reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(10): 1825-1840. DOI: 10.1681/ASN.2019010068.
- [9] Yu JL, Dong R, Da JJ, et al. High-mobility group nucleosome-binding protein 1 mediates renal fibrosis correlating with macrophages accumulation and epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy mice model[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(3): 331-343. DOI: 10.1159/000499877.
- [10] Wang WH, Liu H, Liu T, et al. Insights into the role of macrophage polarization in the pathogenesis of osteoporosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2485959. DOI: 10.1155/2022/2485959.
- [11] Muñoz J, Akhavan NS, Mullins AP, et al. Macrophage polarization and osteoporosis: a review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2999. DOI: 10.3390/nu12102999.
- [12] Kerneur C, Cano CE, Olive D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1026954. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1026954.
- [13] Orliaguet L, Dalmas E, Drareni K, et al. Mechanisms of macrophage polarization in insulin signaling and sensitivity[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 62. DOI: 10.3389/fendo.2020.00062.
- [14] Rayego-Mateos S, Marquez-Expósito L, Rodrigues-Diez R, et al. Molecular mechanisms of kidney injury and repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1542. DOI: 10.3390/ijms23031542.
- [15] Wu QF, Sun SR, Wei L, et al. Twist1 regulates macrophage plasticity to promote renal fibrosis through galectin-3[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3): 137. DOI: 10.1007/s00018-022-04137-0.
- [16] Distler JHW, Györfi AH, Ramanujam M, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(12): 705-730. DOI: 10.1038/s41584-019-0322-7.
- [17] Black LM, Lever JM, Agarwal A. Renal inflammation and fibrosis: a double-edged sword[J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67(9): 663-681. DOI: 10.1369/0022155419852932.
- [18] Yan H, Xu JX, Xu ZF, et al. Defining therapeutic targets for renal fibrosis: exploiting the biology of pathogenesis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112115. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112115.
- [19] Sun YBY, Qu XL, Caruana G, et al. The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis[J]. *Differentiation*, 2016, 92(3): 102-107. DOI: 10.1016/j.diff.2016.05.008.
- [20] Zhang XW, Ritter JK, Li NJ. Sphingosine-1-phosphate pathway in renal fibrosis[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2018, 315(4): F752-F756. DOI: 10.1152/ajprenal.00596.2017.
- [21] Liu MN, Ning XX, Li R, et al. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(7): 1248-1259. DOI: 10.1111/jcmm.13060.
- [22] Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM, et al. Inflammation in renal diseases: new and old players[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1192. DOI: 10.3389/fphar.2019.01192.

- [23] Engel JE, Chade AR. Macrophage polarization in chronic kidney disease: a balancing act between renal recovery and decline? [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(6): F1409-F1413. DOI: 10.1152/ajprenal.00380.2019.
- [24] Lee HW, Fessler MB, Qu P, et al. Macrophage polarization in innate immune responses contributing to pathogenesis of chronic kidney disease [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 270. DOI: 10.1186/s12882-020-01921-7.
- [25] Liao Y, Tan RZ, Li JC, et al. Isoliquiritigenin attenuates UUO-induced renal inflammation and fibrosis by inhibiting mincle/syk/NF-kappa B signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1455-1468. DOI: 10.2147/DDDT.S243420.
- [26] Meng XM, Jin JA, Lan HY. Driving role of macrophages in transition from acute kidney injury to chronic kidney disease [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(7): 757-766. DOI: 10.1097/cm9.00000000000002100.
- [27] Wang XL, Chen JW, Xu J, et al. The role of macrophages in kidney fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 705838. DOI: 10.3389/fphys.2021.705838.
- [28] Bhatia D, Chung KP, Nakahira K, et al. Mitophagy-dependent macrophage reprogramming protects against kidney fibrosis [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(23): e132826. DOI: 10.1172/jci.insight.132826.
- [29] Ng LF, Kaur P, Bunnag N, et al. WNT signaling in disease [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 826. DOI: 10.3390/cells8080826.
- [30] Nie XB, Liu HY, Liu L, et al. Emerging roles of Wnt ligands in human colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1341. DOI: 10.3389/fonc.2020.01341.
- [31] Wu S, Li M, Xu F, et al. Fibrinogen-like protein 2 deficiency aggravates renal fibrosis by facilitating macrophage polarization [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110468. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110468.
- [32] Zeng HM, Gao Y, Yu WQ, et al. Pharmacological inhibition of STING/TBK1 signaling attenuates myeloid fibroblast activation and macrophage to myofibroblast transition in renal fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 940716. DOI: 10.3389/fphar.2022.940716.
- [33] Liu Y, Xu RY, Gu HY, et al. Metabolic reprogramming in macrophage responses [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 1. DOI: 10.1186/s40364-020-00251-y.
- [34] Marrocco A, Ortiz LA. Role of metabolic reprogramming in pro-inflammatory cytokine secretion from LPS or silica-activated macrophages [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 936167. DOI: 10.3389/fimmu.2022.936167.
- [35] Ding H, Jiang L, Xu J, et al. Inhibiting aerobic glycolysis suppresses renal interstitial fibroblast activation and renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2017, 313(3): F561-F575. DOI: 10.1152/ajprenal.00036.2017.
- [36] Zhu XY, Jiang LL, Long MT, et al. Metabolic reprogramming and renal fibrosis [J]. *Front Med*, 2021, 8: 746920. DOI: 10.3389/fmed.2021.746920.
- [37] Semba H, Takeda N, Isagawa T, et al. HIF-1 α -PDK1 axis-induced active glycolysis plays an essential role in macrophage migratory capacity [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11635. DOI: 10.1038/ncomms11635.
- [38] Zhou BS, Magana L, Hong ZG, et al. The angiocrine Rspodin3 instructs interstitial macrophage transition via metabolic-epigenetic reprogramming and resolves inflammatory injury [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(11): 1430-1443. DOI: 10.1038/s41590-020-0764-8.
- [39] Liang HA, Zhang ZM, Yan JY, et al. The IL-4 receptor α has a critical role in bone marrow-derived fibroblast activation and renal fibrosis [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(6): 1433-1443. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.021.
- [40] Kim MJ, Lee YJ, Yoon YS, et al. A STAT6 inhibitor AS1517499 reduces preventive effects of apoptotic cell instillation on bleomycin-induced lung fibrosis by suppressing PPAR γ [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(5): 1863-1877. DOI: 10.1159/000487877.
- [41] Jiao BH, An CL, Tran M, et al. Pharmacological inhibition of STAT6 ameliorates myeloid fibroblast activation and alternative macrophage polarization in renal fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 735014. DOI: 10.3389/fimmu.2021.735014.
- [42] Luan JJ, Fu JQ, Jiao CC, et al. IL-18 deficiency ameliorates the progression from AKI to CKD [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 957. DOI: 10.1038/s41419-022-05394-4.
- [43] Wen Y, Lu XH, Ren JF, et al. KLF4 in macrophages attenuates TNF α -mediated kidney injury and fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(10): 1925-1938. DOI: 10.1681/ASN.2019020111.
- [44] Guzzi F, Cirillo L, Roperto RM, et al. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4941. DOI: 10.3390/ijms20194941.
- [45] Zheng HF, Zhang YN, He JN, et al. Hydroxychloroquine inhibits macrophage activation and attenuates renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 645100. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645100.
- [46] Hu X, Xu YN, Zhang ZQ, et al. TSC1 affects the process of renal ischemia-reperfusion injury by controlling macrophage polarization [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637335. DOI: 10.3389/fimmu.2021.637335.
- [47] Tseng WC, Tsai MT, Chen NJ, et al. Trichostatin A alleviates renal interstitial fibrosis through modulation of the M2 macrophage subpopulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 5966. DOI: 10.3390/ijms21175966.
- [48] Geng XQ, Ma A, He JZ, et al. Ganoderic acid hinders renal fibrosis via suppressing the TGF- β /Smad and MAPK signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(5): 670-677. DOI: 10.1038/s41401-019-0324-7.
- [49] Zou JJ, Zhou XT, Chen XA, et al. Shenkang injection for treating renal fibrosis-metabonomics and regulation of E3 ubiquitin ligase smurfs on TGF- β /smads signal transduction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 849832. DOI: 10.3389/fphar.2022.849832.

(收稿日期: 2023-02-06)